

BT

POWERED BY Dialog

**Skin preparation which protects the skin against harmful substances - comprises lipophilic and hydrophilic components and is useful against skin irritations and as a carrier for an active substance**

**Patent Assignee:** PONSUS AB; PONSUS PHARMA AB

**Inventors:** FREIJ G

### Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 9831339	A1	19980723	WO 98SE54	A	19980115	199835	B
SE 9700129	A	19980718	SE 97129	A	19970117	199840	
JP 10226637	A	19980825	JP 9837891	A	19980112	199844	
AU 9857861	A	19980807	AU 9857861	A	19980115	199901	
NO 9903201	A	19990826	WO 98SE54	A	19980115	199945	
			NO 993201	A	19990628		
EP 961610	A1	19991208	EP 98901623	A	19980115	200002	
			WO 98SE54	A	19980115		
US 5993830	A	19991130	US 988632	A	19980116	200003	
JP 3006572	B2	20000207	JP 9837891	A	19980112	200012	
CN 1243431	A	20000202	CN 98801871	A	19980115	200025	
BR 9806774	A	20000516	BR 986774	A	19980115	200035	
			WO 98SE54	A	19980115		

**Priority Applications (Number Kind Date):** SE 97129 A ( 19970117)

### Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 9831339	A1	E	39	A61K-007/48	
Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW					
SE 9700129	A			A61K-007/48	
JP 10226637	A		45	A61K-009/08	
AU 9857861	A			A61K-007/48	Based on patent WO 9831339

NO 9903201	A			A61K-000/00	
EP 961610	A1	E		A61K-007/48	Based on patent WO 9831339
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
US 5993830	A			A61K-009/00	
JP 3006572	B2		12	A61K-009/08	Previous Publ. patent JP 10226637
CN 1243431	A			A61K-007/48	
BR 9806774	A			A61K-007/48	Based on patent WO 9831339

**Abstract:**

WO 9831339 A

A skin preparation comprises lipophilic and hydrophilic components. The composition exists as a two-phase system which is capable of creating a semi-permeable membrane in the skin.

The lipophilic components are preferably 14-20C fatty acids or dimethyl polysiloxane and the hydrophilic components are preferably triethanolamine, monopropylene glycol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol or polyvinyl pyrrolidone. The ratio of lipophilic component: hydrophilic component is preferably > 3:1 (especially 3.6:1). The composition may also include a frothing agent and is preferably applied from an aerosol container.

USE - The composition is useful against skin irritations, protects the skin against harmful substances and is useful as a carrier for an active substance, e.g. a sun absorbing or filtering agent.

Dwg.0/2

Derwent World Patents Index

© 2002 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11996876

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3006572号

(P3006572)

(45) 発行日 平成12年2月7日(2000.2.7)

(24) 登録日 平成11年11月26日(1999.11.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 9/08		A 6 1 K 9/08
7/00		7/00 C
7/42		7/42
7/48		7/48
9/70	3 2 2	9/70 3 2 2

請求項の最20 外国語出願 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-37891  
(22) 出願日 平成10年1月12日(1998.1.12)  
(65) 公開番号 特開平10-226637  
(43) 公開日 平成10年8月25日(1998.8.25)  
審査請求日 平成10年11月4日(1998.11.4)  
(31) 優先権主張番号 9 7 0 0 1 2 9 - 1  
(32) 優先日 平成9年1月17日(1997.1.17)  
(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(73) 特許権者 598022819  
ボンスス・ファルマ・エービー  
スエーデン国エス-100 52 ストック  
ホルム、ボックス 29143  
(72) 発明者 ギョーラン・フレイ  
スエーデン国エス-114 43 ストック  
ホルム、ディスクバガルガタン 9  
(74) 代理人 100059694  
弁理士 安達 光雄 (外2名)

審査官 谷口 博

(58) 調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B名)

A61K 9/08  
A61K 7/00  
A61K 7/42  
A61K 7/48  
A61K 9/70 322

(54) 【発明の名称】 皮膚製剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚上に適用するための親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤であって、2相系として存在し、これによって皮膚に半透過性膜を生ぜしめることのできる皮膚製剤(ただし前記親油性成分は14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物、及びジメチルポリシロキサンであり、前記親水性成分はグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコールの中から選択した成分又はそれらの混合物、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、及びポリビニルピロリドンである)。

【請求項2】 脂肪酸(それらの混合物)対トリエタノールアミンのモル比が好ましくは1より大であることを特徴とする請求項1の皮膚製剤。

【請求項3】 脂肪酸(それらの混合物)対トリエタノ

2

ールアミンの間のモル比が約2:1より大であり、好ましくは約3:1より大、例えば約3.6:1であることを特徴とする請求項2の皮膚製剤。

【請求項4】 脂肪酸成分が、14~20の炭素原子を含む脂肪酸の混合物であり、その混合物が、下記成分: 14の炭素原子を含む成分多くても約2%、16の炭素原子を含む成分約4.7~5.2%、18の炭素原子を含む成分約4.3~4.8%、及び20の炭素原子を含む成分多くても約1%のものであることを特徴とする請求項1~3の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項5】 14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物約5~8%、トリエタノールアミン約0.73~2.66%、モノプロピレングリコール約4.5~7.0%、ポリビニルピロリドン約1.5~1.97%、ジメチルポリシロキサン多くても

約5.0%及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール又はそれらの任意混合物約1~2%、(残余は水で100%にする)から製造されていることを特徴とする請求項1~4の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項6】 14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物約6.25%、トリエタノールアミン約0.91%、モノプロピレングリコール約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.69%、及びジメチルポリシロキサン約0.5~0.95%、及びグリセロール、ソルビトール、又はポリエチレングリコー

ル、又はそれらの混合物約1.52%から製造されていることを特徴とする請求項5の皮膚製剤。

【請求項7】 更に起泡剤を含むことを特徴とする請求項1~6の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項8】 起泡剤約1.3~3.7%、好ましくは約1.5%を含むことを特徴とする請求項7の皮膚製

剤。

【請求項9】 泡沫として、好ましくはエアロゾル容器から適用するために製造されていることを特徴とする請求項1~8の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項10】 親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤の製造方法であって、前記製造方法が以下の工程を含む方法：

(a) 溶液Aを得るため、注意深く攪拌中の容器中で、14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の水での溶解；

(b) 強力攪拌中の別の容器中でポリビニルピロリドンの水での溶解；

(c) モノプロピレングリコール、トリエタノールアミン、及びグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコールの何れか一つ、又はそれらの混合物の、工程(b)から得られた生成物への攪拌中の添加(t。の反応時間後溶液Bが得られる)；

(d) 溶液Aを含む容器への溶液Bの供給及びt。の反応時間中で反応を生起させる；及び

(e) 攪拌継続中冷水の添加による工程(d)からの生成物の冷却及びジメチルポリシロキサンの添加。

【請求項11】 工程(a)及び/又は工程(b)を、少なくとも約80℃、例えば約95℃の温度で行うことを特徴とする請求項10の方法。

【請求項12】 t。が約30分であり、t。が約60分であることを特徴とする請求項10又は11の方法。

【請求項13】 14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物が下記組成：14の炭素原子を含む成分多くても約2%、16の炭素原子を含む成分約47~約52%、18の炭素原子を含む成分約43~約48%、及び20の炭素原子を含む成分多くても約1%を有することを特徴とする請求項10、11又は12の方法。

【請求項14】 14~20の炭素原子を含む脂肪酸混合物とトリエタノールアミンの間の比が、約2:1より大、好ましくは約3:1より大、例えば約3.6:1であることを特徴とする請求項13の方法。

【請求項15】 14~20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物の約5~8%、好ましくは約6.25%、トリエタノールアミン約0.73~2.66%、好ましくは約0.91%、モノプロピレングリコール約4.5~7.0%、好ましくは約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.5~1.97%、好ましくは約1.69%、ジメチルポリシロキサン多くても約5%、好ましくは約0.5~0.95%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの任意混合物約1~2%、好ましくは1.52%、を含み、残余水で100%にバランスすることを特徴とする請求項10~14の何れか1項の方法。

【請求項16】 薬物として使用するための請求項1~9の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項17】 例えば皮膚刺激に対する薬物の製造のための請求項1~9の何れか1項の皮膚製剤の使用。

【請求項18】 活性物質のキャリアーとしての請求項1~9の何れか1項の皮膚製剤を含む皮膚製剤。

【請求項19】 前記活性物質が医薬又は獣医薬の活性物質であることを特徴とする請求項18の皮膚製剤。

【請求項20】 活性物質が、太陽光吸収及び/又は遮過剤であることを特徴とする請求項18の皮膚製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】技術分野

本発明は、皮膚に適用するための親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤に関する。皮膚製剤は、皮膚刺激に対して有効であり、有害物質に対して皮膚を保護し、そしてキャリアーとしても使用できる。本発明は又、前記皮膚製剤の製造のための方法及びその各種用途にも関係する。

【0002】発明の背景

皮膚製剤は、皮膚により弾力性のある感じ及び軟らかさを与えるため長い間使用されて来た。しかしながら、最近我々は多数の異物質に益々増大した程度で我々の皮膚を曝している、これは種々な程度で刺激を与えかつ/又は有害である。この後者の理由のため、皮膚製剤が、従来よりも医学の目的のため現在は益々使用されている。又アレルギーの増大した有病率が、問題を伴った接触性皮膚炎を益々人間に経験させることを必然的にもたらししており、これらは或る種の軟膏又は他の局所用製品の適用によって処置されることができる。

【0003】皮膚の問題は、体の種々な部分で出現する。例えば現在、手の皮膚は、強力な洗剤の範囲内から脱水域まで、しかもしばしば機械的衝撃と組合された何れにも耐えなければならない。一定の職業内に占められるこれらの皮膚は、特に化学薬品との接触に係るよ

うに、他の職業よりも多く曝される。おむつを用いる乳児はおむつ皮膚炎の状態をしばしば示し、湿った環境で多くの時間を過ごす人々は、脱水に対して彼等の皮膚を処置しなければならない。皮膚の問題は又膝とかかと等で生ずることもあり、それらの処置はしばしば遅けることができない。

【0004】従来のには、有害な物質から皮膚を保護するために、バリアー軟膏と称される通常の種類の皮膚製剤が使用されて来た。これらの目的は、皮膚上にフィルムを与えること、これによって層を作ることにより、これは外部の刺激剤に対して不透過性である。従ってこの種の軟膏は吸蔵の原理に依存しており、これは、カバリング層が皮膚上に設けられ、これによってそれがその場に残っている限り或る程度の保護を構成することを意味する。従って例えば皮膚と衣服等の間の接触のため生ずることのあるような、非常に小さい機械的な影響でさえも、軟膏の層を除去し、これによって保護バリアーを除いてしまう。バリアー軟膏の他の欠点は、それらが、その不透過性に原因して、使用者の体温を上昇させ、発汗を防止することの両方を増大させ、これはひいてはそれらの使用者に不快な感覚を与えることがあることである。バリアー軟膏を用いる別の欠点は、他の物質に関するよりも或る物質に関してしばしば良好な作用を示すことにある。従って、使用者が接触できる異なる物質に対して適用される異なる製剤を必要とすることがある。本来これは、どんな種類の保護が必要であるか更に特別に知ることが要求されるので、殆どの場合において殆ど実施不可能である。

【0005】手の皮膚を保護する別の方法は、単にプラスチック手袋又はゴム手袋を使用することである。しかしながら、或る場合においては、これは最も実施不可能でかつ厄介なものである。そしてそれは長い間には、不健康でさえあることがある。それは、プラスチック手袋の内側が、使用者の体熱のため容易に湿潤するようになるからである。更にプラスチック手袋でさえ或る場合には満足できる保護を与えないであろう、例えば溶媒の如きある物質は、プラスチック及び/又はゴムを通して拡散でき、かくして皮膚と接触し、浸透するからである。最後に手袋の使用の別の欠点は、手袋材料によってしばしば誘発されるアレルギーにある。

#### 【0006】発明の概要

本発明は、皮膚において浸透性膜、即ち半透過性膜を形成できる皮膚製剤を提供することにより前述した問題を解決することにある。浸透性膜は、有害な物質の影響に対して皮膚を保護するであろう。更に欠陥を回復させるため、改良された能力を有する皮膚を与えるであろう。本発明による皮膚製剤は、2相としてその中に存在する親油性成分及び親水性成分の両者を含む。2相によって、皮膚製剤は、皮膚中で幾つかのレベルで同時に作用する。これによって、従来の皮膚軟膏の如き緩和症状を

与えるため皮膚に簡単に物質を供給するよりもむしろ皮膚の固有の性質を増強する。

#### 【0007】図面の簡単な説明

図1は、600倍の拡大での非処置の人間の皮膚を示し、これは、明らかに間に印をつけたところで損傷された細胞膜を示している。図2は、写真をとる前45分での、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。

#### 【0008】発明の詳述

従って本発明は、皮膚への局所適用のための皮膚製剤に関する。この皮膚製剤は、2相系で親油性成分及び親水性成分を含有し、これによってそれは、皮膚中に浸透性、即ち半透過性の膜を作ることができる。従って本発明による皮膚製剤は、二次元フィルター膜を構成し、これによって、全体として新様式の作用が達成される。皮膚製剤の親油性成分は、水及び水可溶性物質と処置された皮膚の親水性部分の間の直接接触を防止する、かくして皮膚の脱水を防止する。更に使用したとき、親水性中心部は、親油性帯域で、正常な発汗が実際に全く影響を受けないように生じるであろう。これは、本発明の皮膚製剤の使用による皮膚の温度の上昇を有利に防ぐ。本願明細書において、“浸透性膜”なる語は、正常で健康な生体の細胞壁が構成するものの如き半透過性膜を意味することを意図している。本発明による皮膚製剤は、かかる浸透性膜を作りかつ再生し、中でも湿度及び熱の流出及び流入の間のバランスを保つ皮膚の固有の能力を維持し、及び/又は再確立するであろう。本発明による皮膚製剤は、明らかな保護機能よりも多くの方法で皮膚を助けかつ強化する、これによって最適で有利な本来の性質に近いより健康な皮膚を作ると考えられる。

【0009】従って、本発明は、その第一の観点において、親水性成分のみならず親油性成分から作った皮膚製剤に関する。本発明の皮膚製剤の親油性成分は、14～20の炭素原子を有する脂肪酸又はそれらの任意の混合物、及びジメチルポリシロキサン（ジメチコン（dimethicone））であり、親水性成分は、グリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコールの中から選択した成分又はそれらの混合物、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、及びポリビニルピロリドンである。

【0010】一つの好ましい実施態様において、本発明による皮膚製剤は、前記脂肪酸又はそれらの混合物を含む一つの親油性成分及びトリエタノールアミンを含む一つの成分から製造し、脂肪酸（混合物）対トリエタノールアミンのモル比は1より大であるのが好ましい。

【0011】別の好ましい実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、下記組成の脂肪酸の混合物である一つの親油性成分から製造する：14の炭素原子の鎖からなる成分多くても約2%、16の炭素原子の鎖からなる成分約47～約52%、18の炭素原子の鎖からなる成

分約43～約48%、及び20の炭素原子の鎖からなる成分多くても約1%。百分率は全て本願においては重量/重量で示す。

【0012】一つの別の実施態様においては、14～20の炭素原子の鎖からなる前記脂肪酸、又はかかる脂肪酸の前記混合物は、他の成分のもの、例えばミリスチン酸の本質的部分例えば約90%のミリスチン酸、又はパルミチン酸の本質的部分例えば約90%のパルミチン酸を含有する組成のものであることができる。従って本発明の関連において見たとき“14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物”とは高級脂肪酸の任意の好適な混合物を称する。しかしながら、18の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の主要部分が最も好ましい。

【0013】従って、本発明による皮膚製剤の最も好ましい実施態様は、約2:1より大きい、好ましくは約3:1より大きい、前記好ましい組成を有する脂肪酸混合物、及びトリエタノールアミンの間の割合から製造する。本発明による皮膚製剤の他の有利な実施態様は、任意の同じ価値の親油性成分及びトリエタノールアミンの間の同じ比から製造する。

【0014】例えば本発明によれば、主たる親油性成分（即ち好ましくは前述した組成の、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸又はかかる脂肪酸の混合物）、及び最終皮膚製剤中の酸の一定部分をトリエタノールアミンとの塩を形成することを可能にするトリエタノールアミン（一方別の部分は脂肪酸として存在する）の間の比に適応させることが有利であることが示された。脂肪酸の混合物及びトリエタノールアミンの間の前述した好ましい比から生ずる最終生成物中の遊離脂肪酸及び塩の両者の存在は、本発明による皮膚製剤の独特の性質に寄与する一つの理由である。即ちそれは皮膚の深部で共に作用し、浸透膜を作ること（これ自体が新規である）、そして更にそれは有害な物質の影響に対し皮膚の表面を保護することができることである。本発明による皮膚製剤のこれらの特殊な性質は、以下に詳細に説明するその製造の特別の方法にも原因があると考えられる。

【0015】一つの特定の実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ジメチルポリシロキサン、及びグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコール、又はそれらの混合物の中から選択した成分、及び水から製造する。

【0016】グリセロール、ソルビトール又はポリビニルピロリドンの選択については、この成分の主目的が、本発明による皮膚製剤を皮膚によって急速に吸収されることを可能にすることにある。一般に、この成分は、表皮の角質層のより湿った部分に存在するであろう。その簡単な例において、本発明による皮膚製剤は、グリセロ

ールから作り、一方で別の例においては、ソルビトール又はポリエチレングリコール例えばPEG200（当量で）から作る。他の例においては、本発明による皮膚製剤は、MPGソルビトール及びPEGの混合物又は他の好適な前述した成分の混合物から製造する。

【0017】本発明による皮膚製剤の製造に使用する成分について見ると、その幾つかの好適な例は次の通りである。トリエタノールアミンは、例えば99LF85（MB-Sveda）であることができ、脂肪酸成分は例えばSafacid 16/18CR（登録商標）（Vendico Chem）であることができ、ポリビニルピロリドンは例えばPVP K30（ISP）であることができる。

【0018】前述した組成の結果として、本発明による皮膚製剤は、皮膚に何らグリースを供給しない。従ってそれは全くべと付きがなく、これは、しばしば後にべと付きを残す従来の皮膚製剤よりも使用者に非常に快適な感触を与える。

【0019】本発明による皮膚製剤の一つの好ましい実施態様は、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物、例えば前述した好ましい混合物の約5～8%、トリエタノールアミンの約0.73～2.66%、モノプロピレングリコールの約4.5～7.0%、ポリビニルピロリドン約1～2.5%、好ましくは約1.5～1.97%、ジメチルポリシロキサンの多くても約5%、例えば約1～2.5%、好ましくは約0.5～0.95%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの混合物の約1.5～2%（残量が100%にする水である）から製造する。特に有利な実施態様によれば、本発明による皮膚製剤は、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の好適な混合物例えば前述した好ましい混合物約6.25%、トリエタノールアミン約0.91%、モノプロピレングリコール約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.96%、ジメチレングリコール約0.89%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの混合物約1.52%、残余水から製造する。ジメチルポリシロキサンの部分に関しては、たとえ前述した如き好ましい百分率であっても、他の成分によっては、0%から約5%までの帯域内の任意の値であることができる。

【0020】本発明による皮膚保護は、ポリビニルピロリドン（PVP）から作られる。この好ましい分子量は約8000～63000 Dalton、好ましくは約38000 Daltonである。本発明による皮膚製剤が作られるジメチルポリシロキサン（ジメチコン）は、約100～1000 c p、好ましくは約350 c pの代表的粘度を示す。何れにしても、本発明による皮膚製剤が作られる重合体は、皮膚の表皮の角質層を浸透しないよう充分なレベルの高い重合を示す。

【0021】一つの実施態様において、本発明による皮

膚製剤は、起泡剤、例えばポリソルベート (Polysorbate) 20を含む。若し存在するとき、前記起泡剤は約1.3~2.7%、好ましくは約1.5%の量で使用する。

【0022】別の実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、防腐剤及び/又は芳香剤を含む。防腐剤は、約0.5%の量で存在させ、芳香剤の量は約0.05~0.5%、好ましくは約0.18%である。しかしながら、前記量は、選択した芳香剤の種類によって決まる。本発明による一つの好ましい防腐剤は、当業者に良く知られているフェノニップ (Phenonip) である。

【0023】本発明による皮膚製剤の最も好ましい実施態様においては、例えばエロゾル容器からの発泡剤としてその適用を可能にするよう製造する。かかる製品を作るため加える噴射剤の選択は、意図する用途によって決まり、当業者によって容易にすることができる。代表的でかつ本発明の皮膚製剤とは対照的に、親油性物質及び親水性物質を含む従来技術の製剤は乳剤である。しかしながら、本発明による皮膚製剤は、2相からなり、これは好ましくは混合されていて、皮膚上に適用したとき乳化され (emulgate) ていない。従って本発明による皮膚製剤の前述した利点に加えて、一つの更に別の利点は、乳剤の製造には非常に強力な攪拌を必要とし、従ってエネルギーの大きな消費を必要とすることから、乳化された製剤よりも製造が容易でかつ安価であることである。本発明による皮膚製剤の製造は以下に更に詳細に説明する。

【0024】第二の観点において、本発明は、親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤の製造法にある。更に詳細には、前述した皮膚製剤の如き皮膚中での浸透性又は半透過性膜の形成を可能にする皮膚製剤は、その最も簡単な実施態様において、その方法は次の工程を特徴としている：

【0025】(a) 溶液Aを得るため、注意深く攪拌中の容器の中で、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の水中で溶解をする工程；

【0026】(b) 強力攪拌中の別の容器中でポリビニルピロリドンの水中で溶解する工程；

【0027】(c) モノプロピレングリコール、トリエタノールアミン及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はこれら最後に挙げた三つの任意混合物の、工程(b)から得られた生成物への攪拌中の添加する工程(これによって、の反応時間後溶液Bが得られる)；

【0028】(d) 溶液Aを含有する容器への溶液Bの供給及びその後その内容物をt<sub>1</sub>の反応時間中で反応させる工程；

【0029】(e) 攪拌継続中冷水の添加による工程  
(d)の生成物の冷却及びジメチルポリシロキサン

の添加及び水での全量のバランスをする工程。

【0030】上述した如き方法の一つの特定の方法によれば、好ましくはジメチルポリシロキサンと共に、起泡剤、芳香剤及び/又は防腐剤も加える。これらの別の添加剤は、本発明による皮膚製剤との関連において前述した如きものとは異なる種類、割合及び量のものであることができる。

【0031】有利な実施態様によれば、上記方法の工程(a)及び/又は(b)は、約80℃より高い温度、例えば約95℃で行う。有利な実施態様によれば、前述した時間t<sub>1</sub>及びt<sub>2</sub>はそれぞれ約30分及び60分である。

【0032】本発明による方法は、工程(b)をする間任意の従来の容器で行うことができる。しかしながら、好ましくは、高速二重装着タービン溶解器で行う。攪拌は例えば、プロペラによって行う。本発明による方法との関連における他の測定、装置、試薬等については、当業者は、その必要な選択及び判断を、所望の結果を達成するために容易にすることができるであろう。

【0033】本発明による方法の一つの実施態様によれば、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の混合物を使用し、これは下記組成を示す：14の炭素原子の鎖からなる成分の多くても約2%、16の炭素原子の鎖からなる成分の約4.7~約5.2%、18の炭素原子の鎖からなる成分の約4.3~約4.8%、及び20の炭素原子の鎖からなる成分の多くても約1%。14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の前記混合物の別の組成は、本発明による皮膚製剤との関連において既に前述してある。

【0034】有利な実施態様において、本発明による方法は、14~20の炭素原子の脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の約5~8%、好ましくは約6.25%、トリエタノールアミンの約0.73~2.66%、好ましくは約0.91%、モノプロピレングリコールの約4.5~7.0%、好ましくは約5.8%、ポリビニルピロリドンの約1~2.5%、例えば約1.5~1.97%、好ましくは約1.69%、ジメチルポリシロキサンの0~5%、例えば約0.5~0.95%、好ましくは約0.89%、グリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコール又はそれらの任意の混合物であることのできる成分の約1~2%、好ましくは約1.52% (残余が100%とする水である)を含む皮膚製剤の製造に関する。親油性成分及び親水性成分の間の特に好ましい比は、本発明による皮膚製剤との関連において前述した通りである。

【0035】その第三の観点において、本発明は、人間を含むそれが必要とする動物における接触性皮膚炎、湿疹等の如きかゆみ及び/又は他の皮膚刺激を防止又は軽減するための処置の方法に関し、これは、目的に対して好適な量で本発明による皮膚製剤の皮膚への適用を含む。本発明による方法は、従来の皮膚軟膏の使用よりも

すぐれており、中でも本発明による皮膚製剤は、更に皮膚中に浸透するのですぐれている。従ってそれは従来技術の皮膚軟膏の何れのものよりも大なる効果を生ぜしめるであろう。それはともかくとして、この皮膚製剤は、バリアー軟膏からの保護に類似した皮膚表面上での保護を提供し、しかも皮膚上にべとべとした、さもないとそれに近い層を伴うことはない。更にかつ驚いたことに、本発明による皮膚製剤の有利な効果は、皮膚を洗った後でさえも、長い期間持続する。この本発明によって得られるこの固有の浸透性保護は、局所製剤の適用によ

って得ることは従来決してできなかった。  
【0036】驚いたことに、本発明による皮膚製剤は、濃縮された酸の如き腐蝕性物質に対してさえも保護として有用なことが証明された。

【0037】本発明による皮膚製剤は、金属ニッケルに対する処置及び／又は保護にも使用できる。このことは、ニッケルアレルギーが、装身具、特にイヤリングでのその使用に一部原因して確実に増大していることから非常に興味のあることである。現在まで、ニッケルアレルギーに対し保護しかつ防止することのできる皮膚製剤が存在しなかった。唯一の知られている処置は、ニッケル含有装身具に接するようになること、本来選択性のなかった、バリアー軟膏又は覆いの如き或る種の物理的保護を適用していた。従って、Niに対する保護の能力は、本発明による皮膚製剤の多くの新規にして有利な効果の一つである。

【0038】本発明による皮膚製剤の一つの特定用途には又、例えば薬剤として活性な物質を担持するためのキャリアーとしての用途もある。しかしながら本発明による皮膚製剤は他の物質のキャリアーとしても使用できる。本発明による皮膚製剤で担持できる物質の例には、サンスクリーン及び太陽光フィルター薬剤、表面麻酔剤、殺かび剤、殺菌剤等がある。従って本発明は、病気又は他の類似条件、例えば日焼け、かゆみ、発疹等を処置及び／又は防止するための活性剤を含む本発明による皮膚製剤の適用からなる人及び動物の体の処置法にも関係する。活性物質を含有する径口製剤、又は接着ブラスター又は包帯の如き、投与のための通常ルートにわたって、本発明の皮膚製剤を使用することによる活性物質の投与の利点には幾つかある。皮膚を介しての局所投与のため、接着ブラスターは、繰り返し投与後、痛いことのある、そして最終的には感染をもたらすことのある皮膚\*

\*の実質的な刺激を生ぜしめるであろう。これとは反対に、本発明の皮膚製剤は、皮膚の深部に活性物質を投与することができ、その間皮膚を軟らかくかつ健康に保つてであろう。製剤の目的とする用途によって異なる推進薬、例えばプロパン又はブタンを使用してもよい。しかしながら、現在では、ブタン、又はブタンが主成分である混合物が、たとえ他の同様のものが、特定の用途のために好適であると思われるとき使用できたとしても、最も有利な推進薬である。当業者は、それぞれの場合及び用途に好適な推進薬の適切な選択を良くすることができるであろう。

【0039】前述した方法の好ましい実施態様によれば、皮膚製剤は皮膚に、繰り返し何回も、例えば4～6時間毎に例えば5時間毎に適用される。ある場合には、1～数週間、例えば1～5週間前述した頻繁な適用を繰り返すことによって、本発明による皮膚製剤を使用することが更に有利であろう。

【0040】図面の詳細な説明

図1は、600倍の拡大での処置されていない人間の皮膚を示し、明らかに損傷された細胞膜を示している。細胞間の裂孔(gap)が明らかで、健康でない。従って異物質からの組織を治癒しかつ保護するその本来の性質を有しない皮膚を明らかに示している。

【0041】図2は、写真をとる前45分で、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。これでは細胞膜が強化されている。結論的に、処置された皮膚は、より密着して見え、これは皮膚が、それが本来の半透過性又は浸透性の膜を再生した細胞膜を有することを示している。

【0042】

【実施例】以下に本発明による皮膚製剤の実施例を、それらの成分及び製造によって説明する。又、この分野で認められている研究機関で行われた幾つかの試験の有利な結果も報告する。下記の実験の説明において、問題の研究機関によって作られた報告を時には完成したものとして参考にする、これらの報告はここに引用して組み入れる。これらの実施例は本発明を示すためにのみ示すものであり、それらは特許請求の範囲に規定した保護の範囲を何ら限定するものとして解すべきでない。

【0043】製造実施例 1

下記量での下記成分から皮膚製剤を製造した：

【0044】

成 分	量、% (w/w)
ステアリン酸	6.56
モノプロピレングリコール (MPG)	6.09
ポリビニルピロリドン (PVP)	2.0
グリセロール	1.78
ポリソルベート (Polysorbate) 20	1.78
トリエタノールアミン (TEA)	1.1
ジメチコーン	0.95



13  
防腐剤  
水で

#### 【0045】製造法

プロペラー攪拌機を備えた容器中で、水の約1/3を約95℃に温めることによって相1を作る。攪拌しながらステアリン酸を水に加える。

【0046】強力攪拌しながら、二重装着タービン溶解機中で、約95℃の温度で水中にPVPを溶解して相2を作る。次いでMPG、グリセロール及びTEAを加え、混合物を約30分混合する。

【0047】相2を相1に供給し、2相を1時間攪拌する。混合物を、攪拌を続けながら冷水を加えて冷却する。次に、ジメチコーンを添加し、最後にポリソルベート20及び防腐剤(Phenonip)を加える。全量は、水の添加によって100%までバランスさせる。 \*

成 分	量、% (w/w)
ステアリン酸	6.25
モノプロピレングリコール (MPG)	5.8
ポリビニルピロリドン (PVP)	1.9
グリセロール	1.7
ポリソルベート20	1.4
トリエタノールアミン (TEA)	1.05
ジメチコーン	0.95
防腐剤	0.5
水で	100にする。

#### 【0051】製造法

本発明の皮膚製剤を、実施例1に前述した如くして作った。軟らかくかつ快適な発泡剤が得られた、これは皮膚刺激及び発疹を処置するため使用するのにすぐれている。それは又太陽光遮蔽製剤を作るための活性物質、例えばUV吸収剤のキャリアーとして使用するのにも好適である。他の活性物質の例は、医薬効果を有する任意の物質であることができる、従って本発明製剤は薬物の局※

成 分	量、% (w/w)
ステアリン酸	7.8
モノプロピレングリコール (MPG)	6.8
ポリビニルピロリドン (PVP)	1.5
グリセロール	1.0
ポリソルベート20	1.34
トリエタノールアミン (TEA)	1.9
ジメチコーン	0.5
防腐剤	0.5
水で	100にする。

#### 【0055】製造法

本発明皮膚製剤を実施例1で前述した如く作った。軟らかい発泡剤が得られた、これは皮膚によって容易に吸収され、使用するのに快適であった。皮膚は、その適用後、特に繰り返し使用後柔軟な感触であった。

【0056】試験 No.1: ラテックス手袋の代りに使用する保護発泡剤の安全度

0.5  
100にする。

\*【0048】2相を含む形成した液体生成物を、必要量の好適な推進薬と混合し、それを好適なエアロゾル容器に供給し、そこから皮膚製剤を泡として取り出すことができる。その非粘着特性及び泡の形は、皮膚の目的の場所上にそれを容易に分布させ、身につけるのに快適にする。

#### 【0049】製造実施例 2

10 以下は、本出願の出願時に、発明者によって知られているように、本発明による皮膚製剤の最良の形を示す。例えば、下記に示す量で、下記成分から皮膚製剤を作った:

【0050】

量、% (w/w)
6.25
5.8
1.9
1.7
1.4
1.05
0.95
0.5
100にする。

※所投与のために使用できる。

【0052】更に本発明の皮膚製剤は、それを適用した皮膚を濃硫酸に耐えるようにした。従って前記酸は、皮膚製剤で処置した手と接触させることができ、何ら不快な感じ又は病変を生ぜしめなかった。

#### 【0053】製造実施例 3

下記に示した量で、下記成分から皮膚製剤を作った:

【0054】

量、% (w/w)
7.8
6.8
1.5
1.0
1.34
1.9
0.5
0.5
100にする。

この試験は、Forensic Medicine, Siemens, München (doc.1~4参照)で行った。

【0057】この試験の目的は、本発明による皮膚製剤が、どの程度ラテックス手袋を代替できるかを評価するためであった。3人の被験者が研究に関与した、2人は女性で1人は男性であった。被験者の手での本発明による製剤の効果を、使用1日後、2日後及び数日後に評価

した。症状の強化を研究し、評価をした。

【0058】被験者を下記のグループに分けた：

(1)手をしばしば洗い、乾燥したさわやかな手をもた  
らす、

\*

結果-結論：

全体的評価	患者の：	医師の：
1. 軟らかくなった皮膚	非常に良	非常に良
2. 改良、血液性脱皮	良	良
3. 予防剤として判断 された改良	非常に良	非常に良

\* (2) 神経皮膚炎、“血液性湿疹”、

(3) しばしば手を洗淨する、湿疹。

【0059】

【0060】試験 No.2：職業上の皮膚負傷における本  
発明による保護発泡剤

本研究は General Motors , Austria (29～33頁参  
照)で行った。

【0061】この研究の目的は、職業上の皮膚の負傷に  
おける本発明による皮膚製剤の保護能力を評価すること  
にあった。58人の被験者が試験に関与した、その中の  
55人は女性であり、3人が男性であった。

【0062】皮膚製剤を毎日発泡剤として適用した。そ  
の効果の評価を、裸眼で見える皮膚負傷の観察によって  
行った。

【0063】被験者を次の如きグループに分けた：職業  
上の環境で腐蝕性薬剤の使用から生ずる手及び前腕上の  
負傷を有する被験者。毒性の手の湿疹を有する被験者。

【0064】結果-結論：一般に満足できる結果。36  
人の被験者は結果非常に良と判断された、15人の被験  
者は結果良として判断された、1人の被験者は中庸と判  
断された、6人の被験者は結果無効として判断された。

【0065】試験 No.3：烈しい皮膚刺激の場合におけ  
る保護発泡剤の保護能力

この研究は、“Manufacture of treatment of met  
als”, Eppelheim (法医学)で行った。

【0066】この目的は、本発明による皮膚製剤によ

て得られることのある非耐性の臨床症状の改良を評価す  
ることにあった。研究に当って、全体で12人の被験者  
を参加させ、その全部が烈しい皮膚刺激を示す男性であ  
った。本発明による製剤を、被験者の皮膚上に発泡剤と  
して適用した。その後皮膚の状態及びその弾力性、及び  
荒れの消失、剥落及びかゆみを、処置の1、2及び数日  
後に研究した。

【0067】結果-結論：12人の中の10人の患者の  
確認結果(良ないし非常に良の評価)、そして1人は何  
の改良もなかった(12人の中の1人)。

【0068】試験 No.4：職業上の皮膚症候における保  
護発泡剤の活性度：

この研究は、Photochemistry firm(Nussloch) (59～  
69頁参照)で行った。

【0069】目的は、本発明による皮膚製剤の受容性に  
おける職業上の皮膚症候での改良の評価にあった。10  
人の被験者が関与した(8人の男性及び2人の女性)。  
試験期間は3週間であった。被験者は、塩素化炭化水素  
の取り扱いに関与し、皮膚の負傷に悩まされていた中か  
ら選択した。

【0070】評価は、皮膚の状態、症状及び皮膚の弾力  
性において改良の評価で行った。

【0071】

## 結果-結論:

全体的評価	患者の:	医師の:
中程度	1	1
非常に良	4	4
良	4	5
無	1	0

【0072】試験 No.5:職業上の皮膚炎における保護  
発泡剤の保護能力

この研究は、Forensic Medicine Bauer & Shaurte  
Karcher SARL, Neussynhein (81~88頁参照)で  
行った。

【0073】目的は職業上の皮膚炎における改良の評価  
にあった。試験には7人の被験者(3人の男性及び4人\*20

## 結果-結論:

全体的評価	患者の:	医師の:
	非常に良	非常に良

\*の女性)で職業上の皮膚炎に悩まされている人であっ  
た。

【0074】被験者は、皮膚上に本発明による製剤を適  
用し、次いで皮膚の柔軟性、痛みの低下、剥離、掻痒  
症、及び発赤(redness)を評価した。

## 【0075】

## 【0076】試験 No.6:再発接触湿疹

この研究は、"Dermato-venereology surgery" (Trie  
r) (89~92頁参照)で行った。

【0077】目的は、回復して慢性接触皮膚炎を経験し  
ているふどう酒培養者における本発明による発泡剤の保  
護能力を評価することであった。研究に当って、10人  
のふどう酒培養者に参加させた(4人の男性、6人の女  
性)。被験者に、それらの皮膚に製剤を適用した。

【0078】本発明による製剤は、耐性及び効率に関し  
て、患者及び医師の両方が判断した。

【0079】結果-結論:医師は、10人の場合におい  
てすぐれていたとして結果を判断した。患者は7人の場  
合に非常に良、3人の場合良の結果を判定した。

## 【0080】試験 No.7:皮膚アレルギー

本研究は、Forensic medicine (SARL SCOCA Weid-mu  
eller DETMOLD) (99~101頁参照)で行った。

【0081】目的は、保護製剤として本発明による皮膚  
製剤の有効性を評価することにあった。試験は、神経皮  
膚炎、接触アレルギー、食物アレルギー、クリーニング  
製品に対する皮膚の感受性に悩まされている6人の被験  
者を含んでいた。本発明による皮膚製剤は、発泡剤とし  
て適用し、次いで症状の改良を判定した。

【0082】皮膚柔軟性、皮膚反応(焼け感度、かゆ

み)、アレルギー(発赤、及び掻痒)を評価した。

【0083】結果-結論:増大した皮膚柔軟性、皮膚反  
30 応及びアレルギーの消失。

【0084】試験 No.8:皮膚刺激及びアレルギー感作  
の能力

この研究は、the Research & Consulting company  
AG, Itingen, SwitzerlandでのGLPにより(24  
3~284頁のレポート No.200114参照)行っ  
た。

【0085】目的は、皮膚刺激及びアレルギーに関する  
本発明による保護皮膚製剤の皮膚での適用の効果を研究  
することにあった。試験は30匹のギニア豚を含んでい  
40 た(Himalayan white spotted guinea pig:それぞ  
れ体重が449~485及び411~476の15匹の  
雄と15匹の雌)。

【0086】投与量は下記の通りであった:

皮膚適用、投与:

(1)誘発(D0~D28まで)、1週間に5日間、2  
cm<sup>2</sup>の皮膚面積に非稀釈製品0.025mlを毎日適  
用;

(2)攻撃(D35~D42)、2cm<sup>2</sup>の皮膚に非稀  
釈製品0.025mlの適用。

【0087】試験は、(1)OECD Guideline No.40

6. 1981: "Skin sensitisation", 及び(2) Directive 84/449, EEC, 8.6: "Acute toxicity-Skin Sensitisation", 及び(3) Pesticide Assessment Guidelines of US Environmental Protection Agency, paragraph 81.6 (皮膚増感の研究)によって行った。

【0088】使用した方法は、Dermatotoxicology, Ed F.N. Marzulli & H.J. Maibach, 1982, Hemisphere Publ., chapter 9, author G Klecak, 213~219頁から得られた。

【0089】次の原理を使用した:

(1) 過敏作を誘起させるため動物に試験製品の一回又は繰返し適用。

(2) 動物における過敏作の発生を有利にするためこの適用後の安静期間。

(3) 可能な感作反応を明らかにするため、動物上の試験製品の一回又は繰返し適用(誘起の終りで)。

(4) 感作反応の定量的評価(少なくとも紅斑及び水腫反応に対して)。

【0090】製品は、或る濃度に対してはアレルギー性として考えられる(非刺激)(少なくともグループの少なくとも1匹は陽性反応を有する)。

【0091】結果: 第1回及び第2回の攻撃後、処置したグループと対照グループの間に差は見られなかった。局所使用のための保護発泡剤は、アルビノ(albino) ギニア豚にアレルギー性感作の能力を有しないことが証明された。

【0092】試験 No. 9: 皮膚保護特性の評価

この研究は GLP at Scantox, Biological Laboratory Ltd, 40 Tombjervej, P O Box 28, DK-4623 Lille Skensved, Denmark (Report No. 10662, 10~19頁参照)により行った。

【0093】目的は、本発明による局所製剤の皮膚保護特性を評価することにあった。試験は、Dr Karl Thomae GmbH, D-7950 Biberach and der Riss からの "Chbb": HM, CH Boehringer / Biberach の "Himalaya" strain の8匹の雌の albino 兎であった。兎の体重は1.9~2.3 Kgであった。

【0094】使用した方法は、原理は、OECD Guideline No. 404, 1981 "Skin Acute Irritant / Corrosive Effect" から導いた非公式法であった。

【0095】下記原理に従った: 予め刈り込んだ皮膚に試験製品の適用。5分後、1, 2, 4, 6, 8分間60%硫酸の溶液で十分にぬらしたガーゼバックの適用。30分後、及び4, 24, 48及び72時間後、観察された傷害の回復性を評価するため、数値尺度により、酸によって誘起された効果の観察及び表記。

【0096】結果: 前処置した皮膚は、対照の皮膚に対しては1分にすぎなかったのに対し、4分の間酸の適用の作用に耐える。

【0097】試験 No. 10: ブルセラ症に対する保護特性

この試験は、GLP at Bouisson Bertrand Institute, National Centre of Reference on Brucella, Faculté de Médecine, rue de la Croix-Verte, F-34090 Montpellier, France (337~345頁参照)に従って行った。

【0098】目的はブルセラ症について本発明による保護発泡剤の局所使用を評価するためであった。試験は二つの部分、即ち予備試験及び感染試験からなっていた。各試験は20匹のスイス二十日ねずみ(10匹の対照+10匹の処置したもの)からなっていた。

【0099】下記原理に従った:

予備試験: 処置した面上で生きている *Brucella melitensis* M15の培養の沈着物を1cm<sup>2</sup>について測定した皮膚面上での試験製品の適用。接触4時間後、製品を除く(石けんは使用せず)。綿棒で取った試料の固体 Albimi 媒体上の発芽を用いた皮膚上のブルセラの調査。

【0100】感染試験<sup>(1)</sup> (実験的ブルセラ症): 3時間後に予め切皮した面の約1cm<sup>2</sup>を測定して皮膚面に試験製品を適用し、*Brucella melitensis* M15の培養の沈着物を15日後に観察し、次いで犠牲及び検死の観察をした。感染の調査は固体 Albimi 媒体上の均質化された肝及び脾の培養を用いた。

【0101】試験動物は次の通りに作った:

予備試験: 1cm<sup>2</sup>の面での脱毛したねずみ。

感染試験: 種痘刀(vaccinostyle)でおだやかな切皮法をした1cm<sup>2</sup>の面での脱毛マウス。

【0102】試験製品及び処置スケジュール: 予防処置(適用量は特定化しなかった)のため、脱毛面上に保護製品を適用した。対照動物は何等処置を受けさせなかった。

【0103】評価方法: 予防試験: 綿棒で皮膚上でとった試料についてのブルセラの調査。固体 albimi 媒体を接種し、48時間37°Cで培養。

【0104】感染試験: 均質化した肝及び脾上の培養を用いた感染の調査。これらの器官の一つ中にブルセラの一つだけの集落が、ねずみの感染を確信するに充分なものであった。

【0105】結果:

予備試験: 10匹の対照ねずみの中の9匹はブルセラ *m. melitensis* によって感染していた。処置したねずみの中の1匹がブルセラ *m. melitensis* によって感染していた。

感染試験: 10匹のねずみの中8匹が感染していた。処置したねずみは感染していなかった。

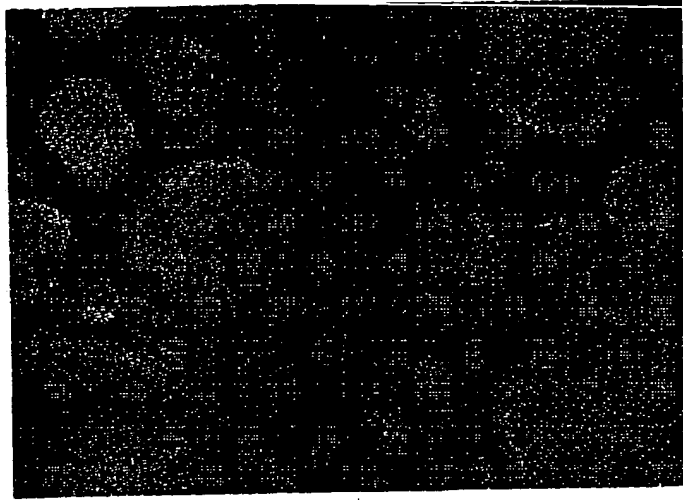
【図面の簡単な説明】

【図1】800倍の拡大での非処置の人間の皮膚を示す。

【図2】写真をとる前45分での、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。

【図1】

図面代用写真(カラー)



【図2】

図面代用写真(カラー)



(12)

特許3006572

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

F I

A 6 1 P 17/00

A 6 1 K 31/00

6 1 7